

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: H06-502158

(43)Date of publication of application: 10.03.1994

(21)Application number: H03-517391

(22)Date of application: 16.10.1991

(54)Title: DNA GEL STABILIZED THERMAL WATER LIPOSOMES

(57)Abstract

Thermal water based composition characterized in that it contains thermal water liposomes stabilized in a desoxyribonucleic acid gel and process for its preparation.

特表平6-502158

第3部門第2区分

(43) 公表日 平成6年(1994)3月10日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 33/00		8314-4C	
9/127	L	7329-4C	
// A 6 1 K 7/00	B	9164-4C	
	J	9164-4C	
		6345-4G	
		B 0 1 J 13/ 02	Z
	審査請求	未請求	予備審査請求 有 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平3-517391  
 (86) (22) 出願日 平成3年(1991)10月16日  
 (85) 翻訳文提出日 平成5年(1993)4月16日  
 (86) 国際出願番号 P C T / F R 9 1 / 0 0 8 0 5  
 (87) 国際公開番号 W O 9 2 / 0 6 6 6 6  
 (87) 国際公開日 平成4年(1992)4月30日  
 (31) 優先権主張番号 9 0 / 1 2 8 1 1  
 (32) 優先日 1990年10月17日  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)  
 (81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, NL, S E), J P, U S

(71) 出願人 ビエール・ファール・コスメティーク  
 フランス、92100 プーローニュ、プラス・  
 アベル・ガンス45  
 (72) 発明者 ファール, ビエール  
 フランス、81100 カストレ、アヴニュー・  
 ダルビ1  
 (72) 発明者 クッス, アンリ  
 フランス、81100 カストレ、シュマン・ド  
 ウ・ラスティノ、ラ・フン・ドゥ・ラ・ノ  
 ビオ (番地なし)  
 (74) 代理人 弁理士 広瀬 章一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 DNAゲル中に安定化された温泉水のリボソーム

## (57) 【要約】

デオキシリボ核酸ゲル中に安定化された温泉水リボソームを含有することを特徴とする温泉水を主剤とする組成物とその製造方法。

## 請求の範囲

1. デオキシリボ核酸ゲル中に安定化された温泉水のリボソームを含有することを特徴とする、温泉水を主剤とする組成物。
2. 使用したデオキシリボ核酸が高度に重合したもの（HP DNA）であることを特徴とする、請求の範囲第1項記載の組成物。
3. リボソームを構成する糖質を 0.1～10%含有することを特徴とする、請求の範囲第1項または第2項記載の組成物。
4. 0.1～10%のDNAを含有することを特徴とする、請求の範囲第1項ないし第3項のいずれか1項に記載の組成物。
5. 沈着剤、より具体的にはフェノニップ、EDTA、p-ヒドロキシ安息香酸ブチル、ソルビン酸から選ばれたものを、追加有効成分として含有することを特徴とする、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の組成物。
6. ビタミンE、ビタミンC、ルリヂサ油、アーガン油、銀杏バイローバ(ginkgo biloba) エキスから選ばれた追加有効成分を含有することを特徴とする、請求の範囲第1項ないし第5項のいずれか1項に記載の組成物。
7. 使用した温泉水がより具体的にはコートレ水またはアヴェン水であることを特徴とする、請求の範囲第1項ないし第6項のいずれか1項に記載の組成物。
8. 組成物が 0.1～3重量%の前記追加有効成分を含有することを特徴とする、請求の範囲第5項ないし第7項のいずれか1項に記載の組成物。
9. さらに、美容剤用、特に皮膚美容剤用に適した1種もしくは2種以上のビニルを含有することを特徴とする、請求の範囲第1項ないし第8項のいずれか1項に記載の組成物。
10. 請求の範囲第1項ないし第9項のいずれか1項に記載のリボソームゲルを含有する組成物の製造方法であって、下記工程からなることを特徴とする方法。
  - 1) 高親水性脂質溶液と任意に親油性の前記追加有効成分とから本質的になる脂質用を有膜溶液、より具体的にはエタノール中で調製し、
  - 2) この膜を以て、任意に親水性の前記追加有効成分を含有していてもよい温泉水溶液に、穏やかに攪拌しながら加え、

## 明 細 書

### DNAゲル中に安定化された温泉水のリボソーム

本発明は、特に皮膚科学および美容術において有用な、DNAゲル中に安定化された温泉水のリボソームを含有する、温泉水を主剤とする組成物に関する。

リボソームは1またはそれ以上の脂質二重層からなる微小体であり、中心に水性の空間を有し、多量ラメラ小胞の場合は2つの二重層間に水性の空間を有する。これらはリン脂質から構成され、安定性を増加させるためコレステロールのようなステロール類が添加されることが多い。

リボソームはその大きさおよびラメラ小胞か多量ラメラ小胞により分類される。

M L V (多量ラメラ小胞) : 直径100～5000 nm (複数の二重層)

L U V (大きいラメラ小胞) : 直径200～2000 nm (1つの二重層)

S U V (小さいラメラ小胞) : 直径20～80 nm (1つの二重層)

大量のリボソームをうる手法が工業的に開発された【超分散、電流処理、リブレッド (lissured) 】, PUISIEUX P., DELATTRE J. - Les liposomes, Application thérapeutiques, Technique et Documentation, Lavdasier Paris, 1985参照。

これらの微小体は、リボソームの膜と同じ性質の膜を有する細胞と相互作用しうる。

皮膚科学や美容術はリボソームの応用に有望な分野である。皮膚に関する主要な研究はコルチコイドのリボソームに関する。コルチコイドのマイクロカプセル化は製品の経皮的透過を減らし、局所-表皮および真皮-における濃度を高めるようである。WOHLBACH R., LASCH J. - ヒトの皮膚におけるリボソーム化ヒドロコルチゾンの透過動力学, Dermatologica 174, 18-22, 1987参照。

その他の物質も導入されたが、研究は断片的で一級化されない: EGF (上皮増殖因子) は傷の治癒を促進すると考えられる: スーパーオキシドジスムターゼは局所的に抗炎症作用を有すると考えられる。しかし、使用された調合物ではリボソーム小胞が必ずしも標的に到達する前に破壊されることが多い。

- 3) 減圧下で高熱させて、所望のリボソーム濃度の懸濁液を得、
- 4) 上記懸濁液中に穏やかに攪拌しながら前記DNAを導入する。

多くの人が、水性ゲルの形態でリボソーム小胞を安定化するためのゲル化剤の使用に言及している。使用された主なゲル化剤にはゼラチン、カルボキシビニル重合体、メタクリル重合体、ポリジメチルシロキサン共重合体があり、最も賢しくはコラーゲンがある。

現在用いられているゲル化剤で水性ゲル中のリボソームを安定化しても、調合物について40℃で3か月以上の安定性は得られない。

本発明ではデオキシリボ核酸ゲル中にリボソームを安定化することにより、この主な欠点を解消することができる。本発明によれば、DNAは当業者に既知の方法で高度に重合したDNA（以降、HP DNAと称する）であり、これは市販されている。特に、500,000～1.5×10<sup>7</sup>、好ましくは800,000～1.2×10<sup>8</sup>の分子量を有するDNAである。

本発明の組成物は有利には0.1～10%、より好ましくは0.5～5%のDNAを含有する。

本発明によれば、温泉水、より具体的にはアヴェン (AVENB) 水またはコートレ (CAUTRETS) 水、をリボソーム中に入れる。アヴェン水は湿疹、湿疹、乾癬、治療の遅れ、火傷の処置に有用な治療効果を示す。基礎研究もまたアヴェン水の機能を裏付けている。このように一連の研究により、アヴェン水がヒト肝臓癌の細胞増殖を阻止する効果を示すことが示唆される。これはまた、皮膚の炎症に重要な役割を果たす多核細胞の過剰を阻止する。

リボソーム形態の酸化コートレ水は皮膚病、より詳しくは乾癬、湿疹、陰癬、瘡癤、脂漏性、脱毛の治療に重要である。

アヴェン水の組成は以下の通りである。

陰イオン	mg/l
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (重炭酸イオン) .....	218.4
Cl <sup>-</sup> (塩素イオン) .....	5.8
SO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (硫酸イオン) .....	12.4
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (硝酸イオン) .....	1.1
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> (亜硝酸イオン) .....	<0.02
F <sup>-</sup> (フッ素イオン) .....	0.12
PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (リン酸イオン) .....	<0.1
Br <sup>-</sup> (臭素イオン) .....	<0.1
陽イオン	mg/l
Ca <sup>2+</sup> (カルシウムイオン) .....	40.8
Mg <sup>2+</sup> (マグネシウムイオン) .....	22.7
K <sup>+</sup> (カリウムイオン) .....	1.0
Na <sup>+</sup> (ナトリウムイオン) .....	4.8
Li <sup>+</sup> (リチウムイオン) .....	<0.1
Fe <sup>2+</sup> (鉄イオン) .....	<0.01
Mn <sup>2+</sup> (マンガンイオン) .....	<0.0005
Sr <sup>2+</sup> (ストロンチウムイオン) ..	0.13

コートレ水の組成は以下の通りである。

陰イオン	mg/l
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (重炭酸イオン) .....	25
CO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (炭酸イオン) .....	23.4
H <sub>2</sub> SiO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (ケイ酸イオン) .....	32.8
Cl <sup>-</sup> (塩素イオン) .....	45
SO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (硫酸イオン) .....	31.5
NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (硝酸イオン) .....	—
NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> (亜硝酸イオン) .....	—
PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (リン酸イオン) .....	—
F <sup>-</sup> (フッ素イオン) .....	2.2
HS <sup>-</sup> (硫化物イオン) .....	痕跡量
SiO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (亜硫酸イオン) .....	痕跡量
SiO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (チオ硫酸イオン) .....	5.6
陽イオン	mg/l
Ca <sup>2+</sup> (カルシウムイオン) .....	5
Mg <sup>2+</sup> (マグネシウムイオン) .....	0.12
Na <sup>+</sup> (ナトリウムイオン) .....	63.6
K <sup>+</sup> (カリウムイオン) .....	1.8
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> (アンモニウムイオン) .....	—
Mn <sup>2+</sup> (マンガンイオン) .....	—
Al <sup>3+</sup> (アルミニウムイオン) .....	—
Zn <sup>2+</sup> (亜鉛イオン) .....	—
Cu <sup>2+</sup> (銅イオン) .....	—
Li <sup>+</sup> (リチウムイオン) .....	0.18

本発明によれば当然、治療および/または美容上の効果のあるその他いずれの循環水も、摂取および経皮中に目標とする透過可能なようにマイクロカプセル化する。

本発明の剤の特徴によれば、本組成物はさらに併用添加した有効成分を任意に含有してもよい。このような追加有効成分としては、

抗菌剤、より具体的にはフェノニップ (Phenonip)、EDTA、安息香酸、D-ヒドロキシ安息香酸ブチル、ソルビン酸、

ビタミンE、ビタミンC等の付随するビタミン成分、または

ルリヂサ油 (borage oil) やアーガン油 (argan oil) 等の油。

もちろん、これらの例示は制限を意味するものではない。

これらの追加有効成分は具体的には組成物の0〜5%、特に0.1〜3重量%の量で存在する。

本発明組成物は、有利にはリボソーム組成成分となる脂質を0.1〜10重量%、特に0.5〜5重量%含有し、(脂質) / (リボソームに添加された循環水) の質量比は約1/3である。

1つの具体例においては、本発明で用いられるリボソームはフランス特許第2,534,375号により調製された多重ラメラ型のものである。この具体例では、リボソームゲルは次のようにして調製される。

#### a) リボソーム

両極性脂質溶液と、任意に親油性の前記追加有効成分とから本質的になる脂質相を有縁形成、より具体的にはエタノール中で調製する。

次に、この相を親水性の前記追加有効成分を任意に含有してもよい循環水溶液に徐々に攪拌しながら添加する。

減圧下で蒸発させて、所望濃度のリボソームの懸濁液を得る。

両極性脂質は脂肪酸、ホスホアミノ脂質および特にリン脂質、例えばレシチン (卵、大豆等の) 等であればよい。

溶液は、いかなる割合でも水と良好可能なアルコールが好ましく、とくにエタノールが好ましい。

両極性脂質の溶液にはさらに、コレステロール、ステアリンアミン、ホスフ

ァチジン酸等のような、量の物理的性質 (粘度、剛さ) や化学的性質を定量化するように設計された親油性を有する物質を含有させてもよい。

溶液中の脂質濃度は0.1〜10重量%、好ましくは1〜5重量%である。

小さいリボソーム (特に100〜300nm) を得るには、短(1)に用いられる溶液の量が体積で、短(2)の水の30〜100%、例えば50%であるのが有利である。

#### b) リボソームゲルの調製

上記懸濁液へ、徐々に攪拌しながらDNA (特にHP DNA) と任意に保存液および香料を添加する。

本発明によればゲル中で完全に安定な循環水のリボソームを得ることができる。

本発明により得られるこれらの混合物は、便所具容術に、特に、局所用液体を含有する場合は局所用に使用でき、チューブや主にポンプによる機械的装置に充填したゲルであるか、またはゲルの形で噴出するスプレー組成物であればよい。

以下の実施例は本発明を説明するためのものであり、限定のためではない。

#### 実施例1: 脂質2%を含有するアヴェン水のリボソームの5kgバッチの調製

原料:

##### 1-有機相

- リン脂質 (リポイト80) セビツク (SEPPIC)	100 g
- コレステロールSP	15 g
- 95% エタノール	2.5 リットル

##### 2-水相

- アヴェン水	5 リットル
- EDTA (二ナトリウム塩)	10 g

操作:

##### 1-有機相1の調製

エタノール2.5 l中に、室温で強く攪拌しながら、リン脂質100 g、コレステロール10 gおよびフェノニップ10 gを加える。溶解と炭黄色均質相の生成が起るまで攪拌を1/2時間続ける。

##### 2-水相2の調製

アヴェン水5ml中に懸拌しながらEDTAニナトリウム10gを加える。

### 3. リポソームの調製

クレムリン(Cremelin) 装置と補助ポンプを使用して、水相Ⅱ中に有塩相Ⅰを濃縮ジェット状で導入する。

レイネリ(Rayneri) 装置を使用して激しく懸拌しながら、この添加を15分間かけて行う。有塩相は攪拌コーン（攪拌できる円錐部）の外側に導入すべきである。乳白色の相が生成する。

減圧下で2.7 l (エタノール+水) を蒸発させる。水浴の温度は50℃である。乳白色溶液4.8 l が生成し、これをアヴェン水で5 l に調整して、2%の脂質を含有する溶液を得る。

### 実験例2：HP DNA ゲルで安定化された温泉水のリポソーム組成物の調製

上記の脂質2%を含有する乳白色溶液に、穏やかに懸拌しながら、HP DNA (ジャバネック(JABNECK) 社より市販) 100 gを少しづつ添加する。溶解を完全にゆっくりに行う。1時間懸拌すると、HP DNAゲル2%とリポソーム2%とを含有する安定化された混合物が得られる。

### 実験例3：処方例

以下の処方例において、リポソーム中に包含された温泉水の量（重量基準）はリポソームを構成する脂質の量の3倍程度である。

#### 処方1：

脂質	2 %
HP DNA	2 %
フェノニップ	0.5%
EDTA	0.2%
アヴェン水を加えて	100

#### 処方2：

脂質	2 %
HP DNA	0.5%
フェノニップ	0.5%
EDTA	0.2%

フェノニップ	0.5%
フローラル水	1 %
温泉水を加えて	100

#### 処方3：

脂質	0.1%
HP DNA	0.5%
ルリザサ油	1 %
フェノニップ	1 %
温泉水を加えて	100

#### 処方4：

脂質	10 %
HP DNA	5 %
ビタミンE	0.5
フェノニップ	1 %
温泉水を加えて	100

### 実験例4：安定性の検討

アヴェン温泉水のリポソームを2%含有する処方について安定性の検討を行った。

電子顕微鏡を使用して観察検査を行った。この観察装置は、リンタングマテン酸ナトリウムの2%溶液を用いてリポソームをネガティブ染色することにより行う。

この検討の結果を次の表にまとめて示す。

アヴェン水を加えて	100
-----------	-----

#### 処方5：

脂質	2 %
HP DNA	0.1%
フェノニップ	0.5%
EDTA	0.2%
アヴェン水を加えて	100

#### 処方6：

脂質	0.5%
HP DNA	0.2%
p-ヒドロキシ安息香酸ブチル	0.2%
フローラル水 (Floral water)	1 %
アヴェン水を加えて	100

#### 処方7：

脂質	2 %
HP DNA	0.5%
ソルビン酸	0.3%
コートレ水を加えて	100

#### 処方8：

脂質	1 %
HP DNA	0.5%
ビタミンC	1 %
フェノニップ	0.5%
フローラル水	1 %
コートレ水を加えて	100

#### 処方9：

脂質	2 %
HP DNA	0.5%
糖蜜エキス (Glagko extraci)	1 %

ゲル化剤	時間 (月)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ゼラチン (5%)		+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
α-EG-694 (0.5%) (Carbopol)		+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
α-EG-6910 (0.5%)		+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-FLIS-10 HV (0.5%) (Eudisperi)		+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
β-FLIS-10 HV (0.5%)		+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
グリセリンモノ-5 (2%)		+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
コラーゲン (5%)		+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HP DNA (0.1%)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HP DNA (0.5%)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HP DNA (2%)		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ = 良好な安定性 (リポソーム300 ± 30 nm)

± = リポソームの寸法が増大 (膜の融合)

- = 相分離 (処方の不安定性)

写真検査では、リポソームはHP DNA格子中でその形状と寸法が変化せずに適正に分散されていることが示され、基本処方中でリポソームの置くべき安定性が確認される。

実施した他の実験からも、本発明によるDNAの存在によって、本発明による鉱水のリポソームの製造中および製剤処方において、リポソームの顕著な安定化を得ることができるという結論に達する。

0.5 ~ 2%のHP DNA濃度でリポソームを24ヶ月安定化することから、対して、従来のカーボールおよび/またはコラーゲン型のゲル化剤ではリポソームの安定性は最大で6ヶ月間保持されるだけである。

この安定性は、水性媒質中でHP DNA繊維の架橋結合が起こること、リポソームの分散が可能となり、脂質小胞の融合が防止されることにより説明できる。

### 実験例5：薬学的および化学的活性

本発明によるリポソーム形態の配水のベクトル化(vectorization)により、予想外にも、この水の高浸透および細胞活性の効力を強化することができる。

得られた結果を次にまとめる。

#### 1. ヒト好塩基球の脱顆粒反応の阻止

ヒト好塩基球の脱顆粒反応を次の手順に従って検査する。

アレルギー疾患からの検体または特異的IgE抗体を含む血清によりドナーの好塩基球の受動感作後の検体からの所定抗原に感作された好塩基球の調製感作された好塩基球をアレルギー疾患患者から得る場合には、1gでの単なる沈降および白血球の多い血清の遠心分離による高度化を行うことが必要である。こうして得られた白血球ペレットは1500~3000個/mm<sup>3</sup>の好塩基球を含有している。

得られた白血球を次いで無機炭酸溶液に懸濁させた後、遠心分離する。次に、感作させる抗原をpH 1540 (Flows Labo)中で角射する(角射率5度での連続角射を7回)。最終の濃度は、グリセリン処理したエキスの場合で、例えば10-3である。

この感作させるアレルギー好塩基球でのアヴェン水のベクトル化を検討するために、純水と蒸留水とを一定量の補助ペレットと接触させておき、25℃で30分間インキュベーションする。このインキュベーション時間が経過した後、細胞懸濁液を同体積量の抗原溶液と混合する。対照として、抗原を含有しない液との混合も行う。

細胞-抗原混合物を37℃で15分間インキュベーションした後、トルイジン青で染色する。

その後、脱顆粒反応を受けなかった好塩基球を、マラセツ(Malassez)またはフッスローゼンタール(Fuchs-Rosenthal)血球計で計数する。

#### 結果

次の表は、各種の呼吸アレルギー(pneumallergen)の存在下での15回の脱顆粒化試験に対する最大脱顆粒化率で示した結果を示す。15回の試験での平均脱顆粒化率は、蒸留水での対照実験で57.1%、アヴェン水で29.3%、安定化リポソームを使用して行った試験では14.1%であった(この差は高度に有意、 $p < 0.01$ で

SLSによる炎症の阻止率は次式により算出される。

$$\text{阻止率 (\%)} = \frac{\text{AUC SLS} - \text{AUC p}}{\text{AUC SLS}} \times 100$$

AUC SLS = SLS単独の溶液での曲線下の面積

AUC p = a、bおよびc物質の溶液での曲線下の面積

試験した各物質の活性が有意であるか否かを決定するために、得られた結果に対して対(paired)スチューデントt検定を利用した統計学的検討を行う。

#### 結果

SLSにより引き起こされる刺激の阻止率は次の通りである。

a	b	c
14.15	39.6 (S)	82.2 (S)

臨床学的検討により、リポソームでベクトル化されたアヴェン水の抗炎症活性の非常に顕著な効力増強(>100%)が確認される。

ある)。

蒸留水	アヴェン水	アヴェン水リポソーム HP DNA (5%)
57.1%	29.3%	14.1%

#### 結論

リポソームによるアヴェン水のベクトル化により、好塩基球の脱顆粒化の阻止効果の100%の効力増強が可能である。

#### 2. 炎症性皮膚炎

ヒトにおける抗炎症活性の増強を、ウウリル硫酸ナトリウム(SLS)により引き起こされる皮膚刺激のモデルを使用して検討した。

試験物質: (a) 蒸留水

(b) アヴェン水

(c) アヴェン水 (リポソーム、HP DNA濃度5%)

試験するこれらの3種類の物質を、調製モデルとなる対照用のSLS溶液と同じ濃度の溶液を調製するために、SLSの溶媒として使用する。これらの溶液を対照溶液と一緒に、閉塞(occlusive)パッチ試験により24時間適用する。

皮膚刺激の強さの評価は、ドップラー・レーザー速度計法(Doppler Laser Velocimetry, DLV)による皮膚血流速度の低減を測定することにより行う。

症例 (試験者数: 20名)

検査する物質(a、b、c)を使用して0.75%の3種類のSLS溶液を調製する。対照用のSLS溶液とa、b、cの各溶液を、65μl/cm<sup>2</sup>の量でそれぞれ円形皮膚上にランダムに滴下してパッチを適用する。

次いで、閉塞型で24時間皮膚に密着させる。包帯をはずした後、閉塞で起こり得る効果を排除するように、測定開始まで30分間皮膚を開放空気にさらしておく。

皮膚血流速度の測定は各部分について10分間のLDV測定記録をとることにより行うが、測定は生理学的基準値を得るようにパッチの適用前と、上記のパッチをはずしてから30分後との2回行う。

結果は、LDV曲線下の面積によって表される。

#### 国際調査報告

International Application No. PCT/FR 91/00805

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
CIB 5	A61K7/00; A61K47/34	A61K7/48; A61K9/127; A61K35/08;
2. PUBLISHER'S DISPOSITION Minimum Documentation Sought?		
Classified by: Classification Symbols		
CIB 5	A61K	
Deposited in the Patent Office of the International Bureau of Intellectual Property in the form of each document as indicated in the Table Sought		
3. DOCUMENTS REFERENCED TO BY SUBJECT Category * Character of Document, ** with indication where appropriate, of the relevant passages ** Referenced to Class No. **		
Y	EP.A.0 274 363 (LABORATORIO CHIMICO FARMACEUTICO E. GRANELLI S.P.A.) 13 July 1988 see the whole document	1-9
Y	FR.A.2 511 243 (D. GESSIS) 19 February 1983 see the whole document; in particular page 8, claim 4	1-9
A	FR.A.2 609 393 (LABORATOIRES SERBIOLOGIQUES, S.A.) 15 July 1988 see page 16 - page 17; example 21	1-9
A	FR.A.2 622 104 (BIOETICA, S.A.) 28 April 1989 see the whole document	1-9
A	EP.A.0 349 429 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)) 3 January 1990 see the whole document	10
* Several categories of cited documents: **		
"A" Document follows the general state of the art which is not intended to be a prior art document		
"B" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"C" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"D" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"E" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"F" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"G" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"H" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"I" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"J" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"K" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"L" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"M" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"N" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"O" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"P" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"Q" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"R" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"S" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"T" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"U" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"V" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"W" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"X" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"Y" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
"Z" Document follows the state of the art which is not intended to be a prior art document		
Date of the Patent Application of the International Bureau 14 JANUARY 1992 (14.01.1992)		
Date of Filing of this International Patent Request 23 JANUARY 1992 (23.01.1992)		
International Searching Authority EUROPEAN PATENT OFFICE		
Signature of Authorized Officer		

Form PCT/ISA/200 (revised March 1989)

This report contains the patent family members relating to the patent designated cited in the above-mentioned international search report. The members are as designated in the European Patent Office (EPO) file on. The European Patent Office is in an early stage for these publications which are merely given for the purpose of information. 14/01/92

Patent designated cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
EP-A-0274363	13-07-88	FR-A- 2506426 JP-A- 63263015	24-06-88 20-10-88
FR-A-2511243	18-02-83	None	
FR-A-2609393	15-07-88	FR-A- 2627385	25-08-89
FR-A-2622104	28-04-89	DE-A- 3841828 FR-A- 2645455 GB-A- 2226002	13-04-90 12-10-90 20-06-90
EP-A-0349859	01-01-90	FR-A- 2634375 JP-A- 2149336	26-01-90 07-08-90

For more details about this report, see Official Journal of the European Patent Office, No. 15/88

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 3

A 61 K 7/00  
35/78  
B 01 J 13/02

識別記号 庁内整理番号  
T 9164-4C  
Y 7167-4C

F I

(72) 発明者 ムザン, ギルベール  
フランス, 31000 トゥールーズ, リュー・  
デ・ベニタン・プラン11

(72) 発明者 トレボ, マリー-テレーゼ  
フランス, 81100 カストレ, リュー・パロ  
ン・カシャン19